

DERWENT-ACC-NO: 2001-202920

DERWENT-WEEK: 200319

COPYRIGHT 2007 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Agent for preventing diseases associated with
hypertensive arteriolar disorders comprise
N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)anthranilic acid

INVENTOR: IWAKI, Y; KUSAMA, H ; TSUJI, A

PATENT-ASSIGNEE: KISSEI PHARM CO LTD[KISP]

PRIORITY-DATA: 1999JP-0233008 (August 19, 1999)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
JP 2001518049 X	March 11, 2003	N/A	000	A61K 031/196
WO <u>200113911</u> A1	March 1, 2001	J	011	A61K 031/196

DESIGNATED-STATES: JP US AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO	APPL-DATE
JP2001518049X	N/A	2000WO-JP04528	July 7, 2000
JP2001518049X	N/A	2001JP-0518049	July 7, 2000
JP2001518049X	Based on	WO <u>200113911</u>	N/A
WO 200113911A1	N/A	2000WO-JP04528	July 7, 2000

INT-CL (IPC): A61K031/196, A61P009/10 , A61P009/12 , A61P025/28 ,
A61P027/02

ABSTRACTED-PUB-NO: WO 200113911A

BASIC-ABSTRACT:

NOVELTY - Agent for preventing diseases associated with hypertensive arteriolar disorders comprise N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)anthranilic acid (I; tranilast).

DETAILED DESCRIPTION - Agent for preventing diseases associated with hypertensive arteriolar disorders comprise N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)anthranilic acid (tranilast) of formula (I) or its salt or solvate.

ACTIVITY - Hypotensive; Cerebroprotective; Nootropic; Ophthalmological.

MECHANISM OF ACTION - None given.

In a cerebral apoplexy model in spontaneously hypertensive rats, tranilast (no dosage given) as a 1% saline solution reduced the number of deaths after 8 weeks from 4/9 to 0/10.

USE - For inhibiting arteriolar basement membrane thickening due to hypertension and for preventing diseases associated with hypertensive arteriolar disorders such as cerebral stroke, vascular dementia, ocular hypertension and hypertensive retinopathy.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

TITLE-TERMS: AGENT PREVENT DISEASE ASSOCIATE HYPERTENSIVE DISORDER
COMPRIZE N
ANTHRANILIC ACID

DERWENT-CLASS: B05

CPI-CODES: B10-C03; B14-F01E; B14-F02B; B14-F02D; B14-N03; B14-N16;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M2 *01*

Fragmentation Code

G011 G015 G100 H5 H542 H7 H721 H8 J0 J012
J1 J131 J3 J341 M210 M211 M272 M282 M312 M321
M332 M342 M372 M391 M414 M510 M520 M532 M540 M781
M904 M905 P520 P523 P526 P528 P922

Specific Compounds

06133K 06133T 06133U

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C2001-060316

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年3月1日 (01.03.2001)

PCT

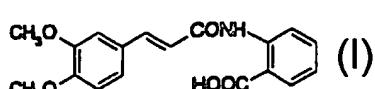
(10) 国際公開番号
WO 01/13911 A1

(51) 国際特許分類7: A61K 31/196, A61P 9/12, 27/02, 25/28
(52) 国際出願番号: PCT/JP00/04528
(53) 国際出願日: 2000年7月7日 (07.07.2000)
(54) 国際出願の言語: 日本語
(55) 国際公開の言語: 日本語
(56) 優先権データ:
特願平11/233008 1999年8月19日 (19.08.1999) JP
(57) 出願人(米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano (JP).
(58) 発明者: および
(59) 発明者/出願人(米国についてのみ): 岩城陽一 (IWAKI, Yoichi) [JP/JP]; 〒146-0092 東京都大田区下丸子4-27-3 パークハウス多摩川北参番館405 Tokyo (JP). 草間 寛 (KUSAMA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒399-0025 長野県松本市寿台2-8-13 Nagano (JP). 辻 厚年 (TSUJI, Atsutoshi) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県南安曇郡穂高町大字柏原4509 キッセイ第三百友寮 Nagano (JP).
(60) 指定国(国内): JP, US.

[続葉有]

(54) Title: AGENTS INHIBITING HYPERTENSIVE ARTERIOLAR DISORDER

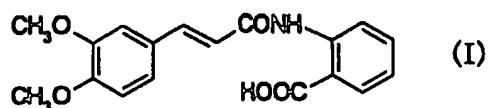
(54) 発明の名称: 高血圧性細動脈障害抑制剤



(57) Abstract: Agents inhibiting diseases concerning hypertensive arteriolar disorder (cerebral stroke, vascular dementia, hypertensive eye ground, hypertensive retinopathy, etc.) containing as the active ingredient N-(3,4-dimethoxyxycinnamoyl)anthranilic acid represented by formula (I), which has effects of remarkably inhibiting arteriolar basement membrane thickening caused by hypertension etc., or pharmacologically acceptable salts thereof.

(57) 要約:

本発明は、高血圧に起因する細動脈における基底膜肥厚を顕著に抑制する効果等を有し、式



WO 01/13911 A1

で表されるN-(3,4-ジメトキシシンナモイル)アントラニル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、脳卒中、血管性痴呆、高血圧性眼底、高血圧性網膜症等の高血圧性細動脈障害に係わる疾患の抑制剤に関するものである。



(84) 指定国(広域): ヨーロッパ特許(AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

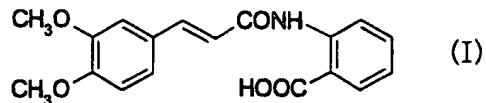
明細書

高血圧性細動脈障害抑制剤

5 [技術分野]

本発明は、高血圧性細動脈障害抑制剤として有用な医薬品組成物に関するものである。

さらに詳しく述べれば本発明は、式



10

で表される N-(3, 4-ジメトキシシンナモイル) アントラニル酸 (一般名: トランニラスト) またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする高血圧性細動脈障害抑制剤に関するものである。

15 [背景技術]

高血圧症が持続した場合、全周性の基底膜肥厚化による狭細など細動脈において血管障害が発生する。この高血圧性細動脈障害が網膜において発現した場合、高血圧性眼底が認められ、進行すると高血圧性網膜症に至る。高血圧性網膜症は悪化すると失明に進展することがあるため、このような細動脈障害を早期に抑制する必要がある。

高血圧性細動脈障害が脳内で発現した場合、脳卒中の代表的な病型である脳出血やラクナ梗塞が認められ、高血圧症が脳卒中における最大のリスク因子であると言われている。また、脳細動脈障害により大脳深部が血流量低下を来すと、血管性痴呆の原因となる。現在、高血圧症において頻発するこれら脳血管

障害に対し降圧治療により抑制が図られているが、依然改善が要請される重大な問題である。

前記式（I）で表されるトラニラストは、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性結膜炎のアレルギー性疾患、ケロイド・肥厚性瘢痕の皮膚疾患の治療剤として広く用いられている薬剤であり、例えば、アレルギー反応に起因するケミカルメディエーターの遊離を抑制する作用、皮膚組織における線維芽細胞のコラーゲン過剰合成を抑制する作用、PTCA施行後における冠動脈の血管平滑筋細胞の過剰増殖を抑制する作用等を有することが知られている。しかしながら、トラニラストが高血圧性細動脈障害を抑制することは何ら知られていない。

現在、高血圧性細動脈障害に係わる疾患を予防治療する薬剤は知られておらず、高血圧性細動脈障害を抑制する薬剤の早期開発が待望されている。

[発明の開示]

15 本発明者らは、高血圧性細動脈障害に対して抑制効果を示す化合物を見出すべく銳意研究した結果、前記式（I）で表されるトラニラストが、高血圧に起因する細動脈における基底膜肥厚を顕著に抑制する作用を有し、また高血圧症において頻発する脳卒中の発現を顕著に抑制する作用を有することを見出し、高血圧性細動脈障害抑制剤として極めて有用であるという知見を得、本発明を
20 なすに至った。

第一に、本発明者らは、脳卒中易発症高血圧自然発症ラット（SHR-sp）を用いた *in vivo* 試験において、トラニラストが網膜の細動脈において全周的に認められる基底膜肥厚を有意に抑制することを確認した。この事実は、トラニラストが高血圧症において発症する細動脈障害に対して優れた抑制効果
25 を有していることを示している。

更に、本発明者らは、食塩摂取により脳卒中に至る脳卒中易発症高血圧自然発症ラット（SHR-sp）を用いた *in vivo* 試験において、トラニラ

ストが脳卒中による死亡率を有意に低下させることを確認した。この事実は、トラニラストが脳内の細動脈障害を抑制し、脳卒中への進展を予防する効果を有していることを示している。

5 このように、トラニラストは高血圧性細動脈障害に対して優れた抑制効果を有するものであり、高血圧性細動脈障害抑制剤として有用な化合物である。それ故、高血圧性細動脈障害に起因する発症する疾患、例えば、脳卒中、血管性痴呆、高血圧性眼底、高血圧性網膜症等の抑制に有効である。

従って、トラニラストまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として用いることにより、高血圧性細動脈障害抑制剤として有用な医薬品組成物を製造することができる。

10 有効成分であるトラニラストおよびその塩の製法は種々知られており、文献記載の方法等により容易に製造することができる(特公昭56-40710号、特公昭57-36905号、特公昭58-17186号、特公昭58-48545号、特公昭58-55138号、特公昭58-55139号、特公平1-15 28013号、特公平1-50219号、特公平3-37539号他)。

15 トラニラストの薬理学的に許容される塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン等の有機アミン、アミノ酸との塩を挙げることができる。

本発明の医薬品組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型の20 ものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤などを挙げることができる。

これらの医薬品組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適25 当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。

例えば、散剤は式(I)で表されるトラニラストまたはその薬理学的に許容される塩に必要に応じ、適当な賦形剤、滑沢剤等を加えよく混和して散剤とす

る。

錠剤は、トラニラストまたはその薬理学的に許容される塩に必要に応じ適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等を加え常法に従い打錠して錠剤とする。

錠剤はまた必要に応じ、コーティングを施し、フィルムコート錠、糖衣錠、腸溶性皮錠等にすることができる。

カプセル剤は、トラニラストまたはその薬理学的に許容される塩に必要に応じ適当な賦形剤、滑沢剤等を加えよく混和した後、適当なカプセルに充填してカプセル剤とする。さらに常法により顆粒あるいは細粒とした後充填してもよい。

10 本発明の医薬品組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分であるトラニラストまたはその薬理学的に許容される塩の投与量は患者の体重、年齢、性別等により適宜決定されるが経口投与の場合成人1日当たり概ね100～1000mgの範囲で投与することができ、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね20μg～300mgの範囲で投与することができる。

15

本発明の内容を以下の実施例によりさらに詳細に説明する。

実施例 1

網膜の細動脈における基底膜肥厚抑制作用確認試験

雄性10週齢脳卒中易発症高血圧自然発症ラット（SHR-sp, 120～230グラム、清水実験材料株式会社製）50匹を使用して5群に分け、1群を治療前群とし、両眼を摘出し、4%グルタルアルデヒド/PBS中で固定して網膜基底膜面積測定のための組織切片を作製した。残り4群を対照群およびトラニラスト群に分け、更にそれぞれ4週飼育群と8週飼育群に分けた。対照群には4%NaClを含む普通飼料（CE-2、日本クレア社製）を、トラニラスト群には更に1%トラニラストを含む同NaCl含有普通飼料を与えて飼育を開始した。飼育開始4週および8週後に対照群およびトラニラスト群においても治療前群と同様にして眼球を摘出し、固定した。固定した眼球はパラフ

イン包埋後、4マイクロメートルの連続薄切切片を1眼あたり15枚作製し、P A S染色した。各組織切片をC C Dカメラにより撮影後、光学顕微鏡下(1000倍)で観察し、細動脈の横断面像が得られた血管について画像解析ソフト(N I H i m a g e)を用いてその基底膜面積を測定し、その平均値を算出
 5 した。群間の比較検定はt検定にて行った。その結果は以下の表1に示す通りであり、トラニラストは細動脈の基底膜面積を有意に減少させた。

[表1]

飼育開始後 経過時間(週)	測定対象	基底膜面積(μm^2)
0	治療前群	89.7±3.1
4	対照群	96.4±3.0
	トラニラスト群	94.3±4.1
8	対照群	131.7±7.9
	トラニラスト群	109.9±3.7 (p=0.008)

10 実施例2

脳卒中の発症抑制作用確認試験

実施例1において眼球摘出時における脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(S H R - s p)の生存数を観察した。群間の比較検定はf i s h e rの直接確率計算法にて計算した確率値を基に行った。その結果は以下の表2に示す通りであり、トラニラストは有意に死亡率を改善し、脳卒中の発症を抑制した。
 15

[表2]

飼育開始後 経過時間（週）	測定対象	死亡数／個体数
4	対照群	4 / 20
	トランニラスト群	0 / 20
8	対照群	4 / 9
	トランニラスト群	0 / 10 (p=0.032)

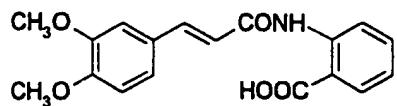
〔産業上の利用可能性〕

前記式(I)で表されるトランニラストおよびその薬理学的に許容される塩は、

5 高血圧に起因する細動脈における基底膜肥厚に対して顕著な抑制効果を有しており、また高血圧症において頻発する脳卒中の発現に対して顕著な抑制効果を有しており、本発明により優れた高血圧性細動脈障害抑制剤を提供することができる。

請求の範囲

1. 式



5

で表されるN-（3，4-ジメトキシンナモイル）アントラニル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする高血圧性細動脈障害抑制剤。

10 2. 高血圧性細動脈障害に係わる疾患が高血圧性眼底又は高血圧性網膜症であることを特徴とする請求項1記載の高血圧性細動脈障害抑制剤。

3. 高血圧性細動脈障害に係わる疾患が脳卒中であることを特徴とする請求項1記載の高血圧性細動脈障害抑制剤。

15

4. 高血圧性細動脈障害に係わる疾患が血管性痴呆であることを特徴とする請求項1記載の高血圧性細動脈障害抑制剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04528

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' A61K31/196, A61P9/12, 27/02, 25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' A61K31/196, A61P9/12, 27/02, 25/28

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	HONDA Y et al 'Effect of tranilast on the retinal vessels in the hypertensive rat.' Atarashii Ganka, September 1999, Vol.16, No.9, pages 1291 to 1294 & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), DN.131:295291	1-4
A	WO, 97/37650, A1 (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 October, 1997 (16.10.97) & JP, 9-278653, A	1-4

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 29 September, 2000 (29.09.00)	Date of mailing of the international search report 10 October, 2000 (10.10.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' A61K31/196, A61P9/12, 27/02, 25/28

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' A61K31/196, A61P9/12, 27/02, 25/28

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS(STN), MEDLINE(STN), EMBASE(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	HONDA Y et al 'Effect of tranilast on the retinal vessels in the hypertensive rat.' Atarashii Ganka, Sep. 1999, Vol. 16, No. 9, pages 1291 to 1294 & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), DN. 131:295291	1-4
A	WO, 97/37650, A1 (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) 16. 10月. 1997 (16. 10. 97) & JP, 9-278653, A	1-4

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29.09.00

国際調査報告の発送日

10.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

森井 隆信

4C 9455



電話番号 03-3581-1101 内線 3451